

Метастатический рак толстой кишки: обновление клинических рекомендаций в 2024 г.

М.Ю. Федянин¹⁻³, О.А. Гладков^{4,5}, С.С. Гордеев^{1,6}, А.М. Карачун^{7,8}, Н.А. Козлов¹, З.З. Мамедли¹, И.В. Рыков⁹, А.А. Трякин¹, А.С. Цуканов¹⁰, М.В. Черных^{1,11}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108801 п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

³ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;

⁴Медицинский онкологический центр «ЭВИМЕД»; Россия, 454048 Челябинск, ул. Блюхера, 9В;

⁵ГАОУ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

⁶ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁸ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

¹⁰ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России; Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адила, 2;

¹¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8/2

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

В статье представлены изменения клинических рекомендаций по лечению метастатического рака толстой кишки в 2024 г. Новые положения в клинических рекомендациях дополнены кратким обзором результатов исследований, которые лежат в их основе. Рассмотренные изменения касаются не только системного противоопухолевого лечения, но и хирургии и молекулярно-генетической диагностики. Приведены отличия рекомендаций RUSSCO и Минздрава России. Обсуждается внесение информации по определению клинической пользы дорогостоящих терапевтических опций в отношении применения шкал ESMO-MCBS и RUSSCO-MCBS.

Цель исследования – предоставить обзор информации для широкого круга читателей по планируемым изменениям в клинических рекомендациях, касающихся метастатического рака толстой кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки, рак ободочной кишки, колоректальный рак, клинические рекомендации, химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия, трансплантация печени

Для цитирования: Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и др. Метастатический рак толстой кишки: обновление клинических рекомендаций в 2024 г. Хирургия и онкология 2024;14(4):31–42.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-31-42>

Metastatic colon cancer: clinical practice guideline update in 2024

M. Yu. Fedyanin¹⁻³, O. A. Gladkov^{4,5}, S. S. Gordeev^{1,6}, A. M. Karachun^{7,8}, N. A. Kozlov¹, Z. Z. Mamedli¹, I. V. Rykov⁹, A. A. Tryakin¹, A. S. Tsukanov¹⁰, M. V. Chernykh^{1,11}

¹N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108801, Russia;

³National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov, Ministry of Health of Russia; 70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia;

⁴Medical Oncology Center “EVIMED”; 9V Bluchera St., Chelyabinsk 454048, Russia;

⁵Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Bluchera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

⁶Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

⁷N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁸North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia;

⁹Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint-Petersburg 197341, Russia;

¹⁰Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia; 2 Salyama Adilya St., Moscow 123423, Russia;

¹¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia

Contacts: Mikhail Yurievich Fedyanin fedianinmu@mail.ru

This article presents changes to clinical guidelines for the treatment of metastatic colon cancer in 2024. The new provisions in the clinical guidelines are complemented by a brief overview of the research results that underlie them. The changes considered concern not only systemic antitumor treatment, but also surgery and molecular genetic diagnostics. The differences between the recommendations of RUSSCO and the Ministry of Health of Russia are given. The introduction of information to determine the clinical benefit of expensive therapeutic options in relation to the use of the ESMO-MCBS and RUSSCO-MCBS scales is discussed.

Aim. Bringing information to a wide range of readers on planned changes in clinical guidelines.

Keywords: rectal cancer, colon cancer, colorectal cancer, clinical guidelines, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy, liver transplantation

For citation: Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S. et al. Metastatic colon cancer: clinical practice guideline update in 2024. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2024;14(4):31–42. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-31-42>

Введение

В 2024 г. на больших онкологических конгрессах основное место в докладах занимали результаты исследований новых молекул, дорогостоящих и пока малоприменимых прорывных технологий лекарственной терапии. Но, к сожалению, данные исследования в основном не касались колоректального рака (КРР). В то же время нельзя не отметить большое число исследований хирургической направленности, причем не только в отношении резектабельных стадий.

Цель исследования — предоставить обзор информации для широкого круга читателей по планируемым изменениям в клинических рекомендациях, касающихся метастатического рака толстой кишки.

Хирургические аспекты в лечении метастатического рака толстой кишки

При изолированном метастатическом поражении печени лечебные подходы определяются возможностями резекции печени с метастазами. При резектабельных метастазах в печени, которые, по данным Финского регистра, встречаются в 29 % [1], клинические рекомендации разных стран предлагают на первом этапе рассматривать хирургическое лечение, особенно при низких онкологических рисках. Под онкологическим риском понимается риск быстрого прогрессирования болезни после оперативного лечения. Для определения рисков прогрессирования применяются различные шкалы, которые основаны на учете таких клинических факторов, как количество метастазов в печени, их размеры, локализация, наличие экстрапеченочных проявлений, уровень онкомаркеров, синхрон-

ность метастазирования, поражение регионарных лимфатических узлов, реже — мутационный статус, локализация первичной опухоли, проведение адъювантной химиотерапии (ХТ) в анамнезе и т.д. [2]. Кроме этого, необходимо помнить, что проведение периоперационной и адъювантной ХТ при резектабельных метастазах в печени, по результатам рандомизированных исследований, улучшает выживаемость без признаков болезни, но не общую выживаемость (ОВ). Проведенный EORTC-метаанализ индивидуальных данных рандомизированных исследований, который включил 821 пациента, наконец-то показал, что проведение ХТ позволяет увеличить и ОВ (отношение рисков (ОР) 0,82, 95 % ДИ 0,68–1,0, $p = 0,048$). Однако при сепаратном анализе только работ с адъювантной ХТ такого статистически значимого выигрыша уже получено не было (ОР 0,77, 95 % ДИ 0,58–1,02, $p = 0,063$). Возможно, это связано с уменьшением выборки, а возможно, с эффективностью ХТ только при высоком риске прогрессирования и условии, что опухоль еще чувствительна к лечению, а также при нормальной функции печени. Эти предположения подтверждаются результатами поданализа — адъювантная ХТ была эффективна при синхронном метастазировании (ОР 0,77), при уровне раково-эмбрионального антигена 5 и более (ОР 0,72), левосторонней локализации опухоли (ОР 0,79), в возрасте менее 63 лет (ОР 0,7), при количестве метастазов более 1 (ОР 0,73), отсутствии какого-либо лечения в анамнезе по поводу КРР (ОР 0,75) и уровне щелочной фосфатазы менее 300 ед/л (ОР 0,77) [3].

Одной из наиболее валидированных шкал в отношении определения риска прогрессирования при

резекции печени с метастазами КРР является шкала Fong [4], в связи с чем в клинических рекомендациях появился следующий тезис: **при исходно резектабельных метастатических очагах после успешного проведения резекции в объеме R0 или R1 рекомендуется проведение адъювантной ХТ (6 мес лечения по схеме FOLFOX, XELOX, применение аналогов пиримидинов в монорежиме). Альтернативой немедленному хирургическому лечению является проведение периоперационной системной ХТ (FOLFOX, XELOX). Данный вариант стратегии следует выбрать при высоком риске прогрессирования заболевания (например, при высоком риске по классификации Fong или любой другой). После 8–12 нед терапии выполняется одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли, а после операции продолжается проводимая ранее ХТ до достижения суммарной продолжительности 6 мес. Добавление моноклональных антител к ХТ при резектабельных метастазах в печени не показано, так как оно может ухудшить отдаленные результаты. При низком риске прогрессирования заболевания (например, при низком риске по классификации Fong или любой другой) возможна опция наблюдения, если хирургическое удаление метастазов выполнялось на первом этапе.**

При погранично-резектабельных стадиях, которые встречаются приблизительно в 16 % [1], проведение индукционной ХТ позволяет перевести в резектабельное состояние порядка 72 % пациентов. Среди остальных пациентов с нерезектабельными метастазами в печени достичь резектабельности в случае успешного системного лечения удастся лишь в 5–15 % случаев, поэтому для большинства пациентов единственной опцией лечения является системная терапия [1]. В то же время встает вопрос: почему при неоперабельном поражении печени не рассмотреть трансплантацию органа? Однако онкологи при КРР с метастазами в печени с осторожностью относятся к трансплантации печени. Это было связано как со скромными результатами ранее проведенных небольших нерандомизированных исследований, так и невозможностью понять портрет пациента, которому данный подход реализовать. Так, в 3 ранее проведенных нерандомизированных исследованиях (SEKA I, SEKA II, TOSCA) критерии включения несколько отличались и, соответственно, показатели 5-летней ОВ варьировали от 13 до 60 % [5]. В реальной клинической практике в США более чем за 10 лет удалось найти в регистре 46 пациентов, которым по поводу метастазов КРР в печени выполнена трансплантация. Показатели 5-летней ОВ значимо не отличались у таковых при трансплантации печени, которая была выполнена по поводу гепатоцеллюлярного рака или холангиокарциномы [6]. То есть надежда, что такой подход при КРР сработает, сохранялась. Оставалось учесть некоторые аспекты для планирования рандомизированного исследования. А именно при истинно неоперабельном метастатиче-

ском поражении печени вероятность перевода случайно в операбельное состояние невысокая — от 5 до 15 %, во 2-й линии — менее 6 %, да и ожидаемая продолжительность жизни на системной терапии также известна: в частности, 5-летняя ОВ не превышает 5–10 %. Эффективность же трансплантации печени оценивается, что пришло из неонкологических заболеваний, в показателях 5-летней ОВ — желательно не менее 50 %. Учитывая такой потенциальный выигрыш, число пациентов для такого рандомизированного исследования должно было быть небольшим, а критерии отбора — довольно строгими, чтобы минимизировать шанс экстрапеченочного прогрессирования в ближайшее время. По-видимому, это должны быть пациенты с хорошим соматическим статусом, в возрасте ≤ 65 лет, изолированным неоперабельным поражением печени, которое контролируется на фоне системной терапии (не менее 3 мес и не более 3 линий) и в отношении которых невозможно применить другие локальные методы лечения. При этом желательна благоприятная в прогностическом плане биология опухоли (например, без мутации в гене *BRAF*). Коллеги из Франции в исследовании TRANSMET, отобрав по описанным критериям 94 пациента, рандомизировали их в группу трансплантации печени или в группу продолжения системной терапии. В качестве первичного критерия эффективности взята 5-летняя ОВ. Медиана времени ожидания трансплантации в исследуемой группе после рандомизации составила 51 день (от 30 до 65). Из 47 пациентов, 9 не проведена была трансплантация вследствие прогрессирования, 3 были ретрансплантированы, 1 умер в послеоперационном периоде. С учетом даже этих пациентов, т. е. на ИТТ-популяции 5-летняя ОВ составила 57 % против 13 % в группе системного лечения (в последней 19 % пациентов прооперировали, включая 2 трансплантации, ОР 0,37). В популяции же *per protocol*, т. е. среди тех, кому выполнена трансплантация, а в группе контроля не проводилась хирургия печени, показатели 5-летней ОВ составили 73 и 9 % соответственно. Сказать, что это излечивающая процедура, пока трудно, хотя 40 % пациентов после трансплантации по-прежнему остаются без признаков болезни [7]. Можно предположить, что после сообщения данных результатов центры трансплантологии в стране будут переполнены пациентами с КРР, однако таких пациентов на самом деле не так много — порядка 2–3 % от общей популяции. Тем не менее в абсолютных цифрах их гораздо больше, чем пациентов с гепатоцеллюлярным раком и холангиокарциномой. Результаты этого исследования легли в основу следующего тезиса в новой версии рекомендаций: **при нерезектабельном поражении печени (доказанном на консилиуме с участием хирургов, специализирующихся на хирургии печени) с благоприятным прогнозом (возраст ≤ 65 лет, достигнут контроль болезни в течение не менее 3 мес на фоне системной противоопухолевой терапии, проведено**

не более 3 линий лечения, функциональный статус по шкале ECOG 0–1, дикий тип гена BRAF, уровень раково-эмбрионального антигена ≤ 80 нг/мл или его снижение более чем на 50 % в сравнении с уровнем до начала последней линии лечения, первичная опухоль удалена, отсутствие экстрапеченочных проявлений болезни, уровень тромбоцитов более 80 000 в мкл и лейкоцитов более 2500 в мкл) возможно рассмотреть трансплантацию печени.

Молекулярно-генетическая диагностика

Во всех развитых странах мира большое значение уделяется наследственным формам КРР, таким как синдром Линча, аденоматозные полипозные синдромы и гамартонные полипозные синдромы. Это обусловлено сразу несколькими ключевыми факторами: высокой частотой распространения в популяции (частота синдрома Линча у европейцев составляет 1:300 человек), крайне эффективными мерами по предотвращению рака, а также возможностью включать в группу риска всех кровных родственников, с наличием наследственных патогенных вариантов.

В России предполагаемое число носителей только одного синдрома Линча составляет до 500 тыс. человек, а возраст развития КРР у 90 % из них моложе 45 лет. При этом диагностировать данный синдром можно лишь с помощью секвенирования сразу нескольких генов: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и др., кроме того, крайне необходимо проведение поиска крупных перестроек, частота которых составляет от 10 до 30 % в зависимости от гена методом MLPA [8]. Именно это легло в основу положения в клинических рекомендациях: если у пациента, который соответствует любым из критериев: Амстердам 2, Бетезда или критерии НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих, в образце опухоли найдена микросателлитная нестабильность, а возможности провести исследование дефицита белков системы репарации неспаренных оснований иммуногистохимическим методом нет, соответственно, не ясно, какой ген необходимо анализировать, то целесообразно провести секвенирование всех 4 генов системы MMR. Если при секвенировании генов MMR патогенный вариант не обнаружен, то желателен поиск крупных вставок/делений в генах MMR/ERCAM методом MLPA. В том случае, когда пациент не соответствует указанным критериям, но в его образце обнаружена микросателлитная нестабильность/дефицит белков системы репарации неспаренных оснований, возможно рассмотреть дальнейшее исследование генов системы MMR.

У пациентов с метастатическим КРР для планирования таргетной терапии необходимо выполнять анализ опухолевого материала на наличие соматической мутации генов семейства RAS (2–4-го экзона гена *KRAS* и 2–3-го экзона гена *NRAS*) с указанием мутации (прил. А), гена *BRAF* с указанием мутации (прил. В), на микросателлитную нестабильность/дефицит белков системы репарации неспаренных оснований, экспрес-

сии или амплификации *Her2/neu*. В отличие от предыдущей версии клинических рекомендаций, в новой версии указана необходимость тестирования минимального набора клинически значимых соматических вариантов генов *KRAS* и *NRAS* с указанием конкретной мутации в выдаваемом лабораторией заключении. Это связано с тем, что в ряде тест-систем, которые применяются в генетических лабораториях РФ, анализ ограничен, к примеру, лишь небольшой частью необходимых мутаций во 2-м экзоне гена *KRAS*. Таким образом, существует вероятность пропуска порядка 14–17 % пациентов с соматическими мутациями [9]. Другими словами, получая такое заключение, онколог может назначить дорогостоящее лечение цетуксимабом или панитумумабом у пациентов с мутациями, а это мало того, что неэффективно и токсично, но может даже ухудшить выживаемость пациентов. Именно поэтому в новой версии клинических рекомендаций мы указываем, что «если мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* определялись методом полимеразной цепной реакции и их не было обнаружено, то возможно рассмотреть проведение дальнейшего генетического поиска методом секвенирования, что может дополнительно выявить альтерации у 14–17 % пациентов. Молекулярно-генетический анализ возможно выполнять как на биопсийном материале опухоли, так и в циркулирующей опухолевой ДНК как методом полимеразной цепной реакции, так и секвенированием следующего поколения [8]. При невозможности выполнения анализа на оптимальный спектр мутаций в генах *RAS* необходимо рассмотреть возможность обращения в референсный центр».

Тезис в отношении мутации в гене *BRAF* был необходим в связи с тем, что в ряде лабораторий активно применяют методы секвенирования следующего поколения, что позволяет выявлять не только канонические мутации в гене. И чтобы онкологу легче было ориентироваться в активности описанной мутации, и было составлено прил. С. Напомним, что мутации в гене *BRAF* можно разделить на 3 класса. К классу 1 относятся мутации V600, которые приводят к выраженной тирозинкиназной активности белка. То есть для активации данной молекулы не нужно формировать димер и не нужен сигнал с рецептора к эпидермальному фактору роста (EGFR). Клинически данный класс мутаций предполагает резистентность к анти-EGFR-антителам, но, с другой стороны, позволяет надеяться на эффект комбинации *BRAF*-ингибиторов с анти-EGFR-антителами. При мутациях класса 3 тирозинкиназная активность белка практически не меняется, и молекула функционирует, как и при отсутствии мутаций. Клинически при данном классе мутаций пациенты должны получать лечение как при диком типе гена *BRAF*. При мутациях класса 2 для перехода в активное состояние белку достаточно сформировать гомодимер, при этом, как при классе 1, отсутствует необходимость сигналинга с EGFR. С клинической точки

Приложение А. Рекомендуемый минимальный список мутаций генов RAS для тестирования при раке толстой кишки

Appendix A. Recommended minimum list of RAS gene mutations for testing in colon cancer

Ген Gene	Мутация Mutation
KRAS (2-й экзон) KRAS (exon 2)	c.35G>A (p.Gly12Asp)
	c.35G>T (p.Gly12Val)
	c.35G>C (p.Gly12Ala)
	c.34G>T (p.Gly12Cys)
	c.34G>A (p.Gly12Ser)
	c.34G>C (p.Gly12Arg)
	c. 37_38delinsTT (p.Gly13Phe)
	c.38G>A (p.Gly13Asp)
	c.38G>C (p.Gly13Ala)
	c.37G>T (p.Gly13Cys)
	c.37G>A (p.Gly13Ser)
	c.37G>C (p.Gly13Arg)
	c.38G>T (p.Gly13Val)
	c.176C>A (p.Ala59Glu)
	c.176C>G p.Ala59Gly)
KRAS (3-й экзон) KRAS (exon 3)	c.175G>T (p.Ala59Ser)
	c.175G>A (p.Ala59Thr)
	c.183A>C (p.Gln61His)
	c.181C>G (p.Gln61Glu)
	c.183A>T (p.Gln61His)
	c.181C>A (p.Gln61Lys)
	c.182A>T (p.Gln61Leu)
	c.182A>C (p.Gln61Pro)
	c.182A>G (p.Gln61Arg)
	c.351A>C (p.Lys117Asn)
KRAS (4-й экзон) KRAS (exon 4)	c.351A>T (p.Lys117Asn)
	c.349A>G (p.Lys117Glu)
	c.350A>G (p.Lys117Arg)
	c.436G>C (p.Ala146Pro)
	c.436G>A (p.Ala146Thr)
	c.437C>T (p.Ala146Val)
	c.34G>A (p.Gly12Ser)
NRAS (2-й экзон) NRAS (exon 2)	c.34G>C (p.Gly12Arg)
	c.34G>T (p.Gly12Cys)
	c.35G>A (p.Gly12Asp)

NRAS (2-й экзон) NRAS (exon 2)	c.35G>C (p.Gly12Ala)
	c.35G>T (p.Gly12Val)
	c.37G>A (p.Gly13Ser)
	c.37G>C (p.Gly13Arg)
	c.37G>T (p.Gly13Cys)
	c.38G>A (p.Gly13Asp)
	c.38G>C (p.Gly13Ala)
	c.38G>T (p.Gly13Val)
NRAS (3-й экзон) NRAS (exon 3)	c.175G>A (p.Ala59Thr)
	c.176C>A (p.Ala59Asp)
	c.176C>G (p.Ala59Gly)
	c.175G>T (p.Ala59Ser)
	c.181C>A (p.Gln61Lys)
	c.181C>G (p.Gln61Glu)
	c.182A>G (p.Gln61Arg)
	c.182A>C (p.Gln61Pro)
	c.183A>C (p.Gln61His)
	c.183A>T (p.Gln61His)
	c.182A>T (p.Gln61Leu)

зрения при данном классе мутации анти-EGFR-анти-тела недостаточно эффективны, но и ингибирование BRAF показывает более низкую частоту объективных ответов в сравнении с классом 1 мутации (20 % против 50 % соответственно) [10, 11].

В новой версии рекомендаций указана возможность поиска редких транслокаций генов NTRK, ROS1, ALK, RET с возможностью назначения соответствующих ингибиторов по решению врачебной комиссии. Последнее положение с указанием терапевтических режимов внесено в рекомендации RUSSCO, но исключено из новой версии рекомендаций Минздрава по настоянию Ассоциации онкологов России (АОР) и Минздрава России. Интересно, что именно при КРР большинство из них встречаются при микросателлитно-нестабильном фенотипе опухоли при отсутствии мутаций BRAF [12]. Поэтому тезис в практических рекомендациях RUSSCO звучит следующим образом: **при метастатическом раке толстой кишки с микросателлитно-нестабильным фенотипом и отсутствием мутации в гене BRAF возможно определение транслокаций генов NTRK, ROS1, ALK, RET в связи с относительно высоким шансом их наличия.**

При отсутствии микросателлитной нестабильности при метастатическом раке возможно рассмотреть определение соматических мутаций в генах POLDI и POLE, при этом в заключении необходимо указывать только клинически значимые мутации. Появление

Приложение В. Классификация мутаций в гене BRAF
Appendix B. Classification of mutations in the BRAF gene

Мутация Mutation	Класс мутации Mutation class
V600 E/K/D/R/L	1
T599_V600TinsT	2
T599I/dup/V600insT	2
T599R	2
G464 A/E/V/R	2
G469 A/V/S/R/L/T170delinsAK	2
V471F	2
K499E	2
F595 L	2
L596 Q/R/S/V	2
L597 V/S/R/Q/P/K	2
I483S	2
L485 F/W	2
L485_P490delinsY	2
L505H/F	2
L525 R	2
E586K	2
Q257R	2
K601 E/N/Q/T	2
BRAF транслокации BRAF translocation	2
A598 V/T599insV	2
N486_P490del	2
V487_P492delinsA	2
V600_K601del	2
V600_K601 D/E/N	2
V600_K602delinsE	2
V600_K602delinsDT	2
V600_S605delinsEISRWR	2
V600_W604delinsDQTDG	2
G466 E/V/R/A	3
G469 E	3
K483 M/E	3
N581 I/S/T/Y/K	3
D594 A/H/V/G/N/E/Y/F	3
G596 V/R/C	3

F595 L	3
F247 L	3
Q524 L	3
R558 Q	3
S467 L	3
T470 R	3
D287H	3
T599A	3

в клинических рекомендациях данного тезиса связано с тем, что опухоли с патогенными мутациями в указанных генах имеют высокую мутационную нагрузку, зачастую даже выше, чем при микросателлитно-нестабильных опухолях, что делает их чувствительными к ингибиторам иммунных контрольных точек [13].

Также были изменены и тезисы в отношении определения альтераций в генах *DPYD* и *UGT1A1* в контексте внесения приложений, какие изменения следует искать и как реагировать с клинической точки зрения. Так, **пациентам, которым планируется проведение ХТ с включением фторпиримидинов, возможно рассмотреть определение 4 основных вариантов гена *DPYD*: с.1905+1G>A (rs3918290), с.2846A>T (rs67376798), с.1679T>G (rs55886062) и с.1236G>A (rs56038477), ассоциированных с токсичностью данного класса препаратов (прил. С).** Однако редкость гомозиготных вариантов данных полиморфизмов не позволяет назначать данный анализ в рутинной практике всем пациентам. При этом наличие гетерозиготных вариантов не всегда является отражением клинически значимого дефицита фермента дигидропиримидиндегидрогеназы.

Пациентам, которым планируется проведение ХТ с включением иринотекана, возможно рассмотреть определение вариантов гена *UGT1A1*, ассоциированных с токсичностью данного класса препаратов (прил. D).

Системная противоопухолевая терапия

Исследования, которые бы значимо влияли на клинические рекомендации в отношении системного противоопухолевого лечения, практически не публиковались в 2024 г. В связи с чем внесенные изменения касались в основном небольших подгрупп пациентов с определенными молекулярно-генетическими изменениями.

Так, в отношении пациентов с метастатическим КРР, ассоциированным с микросателлитно-нестабильным фенотипом, в 1-й линии лечения в большинстве клинических рекомендаций рассматривается назначение пембролизумаба в монорежиме. Этот подход подтверждается результатами 5-летнего наблюдения за пациентами в исследовании KEYNOTE-177. Применение

Приложение С. Рекомендации по коррекции доз фторпиримидинов в зависимости от активности DPD или генотипа DPYD
Appendix C. Recommendations for fluoropyrimidine dose adjustments based on DPD activity or DPYD genotype

Фенотип и генотип Phenotype and genotype	Активность DPD DPD activity	Рекомендации по дозам Dosage recommendations	Сила рекомендации The Power of Recommendation
Неизменная метаболическая активность DPYD Unchanged metabolic activity of DPYD	Нормальная активность DPD (2 балла) Normal DPD activity (2 points)	Нет показаний к изменению дозы и режима введения фторпиримидинов — можно применять стандартные дозы There are no indications for changing the dose and mode of administration of fluoropyrimidines — standard doses can be used	Сильная Strong
Промежуточная метаболическая активность DPYD Intermediate metabolic activity of DPYD Генотип: гетерозиготные варианты Genotype: heterozygous variants c.[190511G>A], c.[1679T>G], [2846A>T], [1129-5923C>G], [c.1236G>A (HapB3)]	Снижение активности DPD (1–1,5 балла: снижение активности DPYD в лейкоцитах от 30 до 70 % от нормальных значений) — повышен риск токсичности фторпиримидинов Decreased DPD activity (1–1.5 points: decrease in DPYD activity in leukocytes from 30 to 70 % of normal values) — increased risk of fluoropyrimidine toxicity	Стартовая доза фторпиримидинов должна быть снижена, с дальнейшей титрацией дозы в зависимости от переносимости лечения The starting dose of fluoropyrimidines should be reduced, with further dose titration depending on tolerability of treatment Активность 1 балл: снижение дозы на 50 % Activity 1 point: dose reduction by 50 % Активность 1,5 балла: снижение дозы на 25–50 %. Activity 1.5 points: dose reduction by 25–50 %	Активность 1 балл: сильная Activity 1 point: strong Активность 1,5 балла: умеренная Activity 1.5 points: moderate
Низкая метаболическая активность DPYD. Low metabolic activity of DPYD. Генотип: гомозиготные варианты Genotype: homozygous variants c.[190511G>A], c.[1679T>G], [2846A>T], [1129-5923C>G], [c.1236G>A (HapB3)].	Полный дефицит DPD (0–0,5 балла) — высокая вероятность развития тяжелой токсичности и летальных исходов при применении фторпиримидинов Complete DPD deficiency (0–0.5 points) — high probability of severe toxicity and death when using fluoropyrimidines	Активность 0,5 балла: не применять фторпиримидины или применять редуцированные дозы пролекарства Activity 0.5 points: do not use fluoropyrimidines or use reduced doses of the prodrug Активность 0 баллов: не применять фторпиримидины Activity 0 points: do not use fluoropyrimidines	Сильная Strong

монотерапии пембролизумабом при метастатическом раке толстой кишки в 1-й линии показывает стойкое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) (медиана 16,5 мес против 8,2 мес), а также ОВ — через 5 лет живыми остаются 54,8 % пациентов. При этом в группе химиотаргетной терапии — 44,2 %, что можно объяснить высоким (более 60 %) назначением иммунотерапии во 2-й линии лечения. Однако в подгруппе пациентов с RAS-мутацией отмечается тенденция снижения ВБП [14]. Видимо, это наблюдение, а также ошибки лабораторий в трактовке фенотипа MSI/dMMR объясняют большее число случаев раннего прогрессирования и смерти в группе иммунотерапии. Существует альтернатива пембролизумабу — комбинации анти-CTLA4- и анти-PD1-антител.

На конгрессе Американского общества клинической онкологии ASCO GI 2024 представлены предварительные результаты CheckMate 8HW — ипилимумаб с ниволумабом (IPINIVO) против ХТ с таргетной терапией в 1-й линии лечения метастатического КРР с MSI/dMMR. Выигрыш в ВБП был потрясающим (ОР 0,21). Но самое интересное в исследовании — это сравнение IPINIVO и NIVO в монорежиме, чтобы

уверенно делать выбор 1-й линии лечения в данной клинической ситуации. Исследователи продолжают нагнетать интригу (а может, в ОВ различий нет?), представив на ASCO 2024 продолжение сравнения группы ХТ и IPINIVO. Несмотря на кроссовер на иммунотерапию в группе контроля 67 %, выживаемость без прогрессирования 2 (ВБП2) — время от начала 1-й линии и прогрессирования во 2-й линии — была в пользу IPINIVO (0,27), что при косвенном сравнении выше результатов пембролизумаба в исследовании KEYNOTE-177 [15]. Более того, эффективность комбинации ипилимумаба и ниволумаба не зависела от мутационного статуса генов RAS и BRAF. Еще одним подходом в лечении пациентов с MSI является возможность комбинации анти-PD1-антител с ХТ, например со схемами FOLFOX или XELOX, что позволяет, по результатам ретроспективного исследования их в Китае, снизить частоту ранних прогрессирований [16]. Таким образом, все озвученные факты определили следующие положения в клинических рекомендациях:

- При MSI в 1-й линии возможно назначить пембролизумаб в монорежиме или комбинацию ипилимумаба с ниволумабом.

Приложение D. Клиническое значение генотипа *UGT1A1*Appendix D. Clinical significance of the *UGT1A1* genotype

Генотип <i>UGT1A1</i> Genotype <i>UGT1A1</i>	Активность или экспрессия <i>UGT1A1</i> <i>UGT1A1</i> activity or expression	Клиническое значение Clinical significance	Клиническая интервенция Clinical intervention
1/*1	Нормальная Normal	Обычный риск развития токсичности иринотекана Usual risk of irinotecan toxicity	Можно применять стандартные дозы иринотекана на 1-м курсе You can use standard doses of irinotecan in the 1 st course
*1/*28	Снижение экспрессии Decreased expression	Повышенный риск развития токсичности иринотекана Increased risk of developing irinotecan toxicity	Можно применять стандартные дозы иринотекана на 1-м курсе You can use standard doses of irinotecan in the 1 st course
*1/*6	Снижение активности Decreased activity		
*28/*28	Дальнейшее снижение экспрессии Further decrease in expression	Крайне высокий риск развития токсичности иринотекана Extremely high risk of developing irinotecan toxicity	Снижение стартовой дозы на 1 уровень (к примеру, в режиме FOLFIRI или FOLFRIRINOX снижение дозы иринотекана до 150 мг/м ² ; в режиме FOLFOXIRI до 125 мг/м ²). При удовлетворительной переносимости возможно рассмотреть эскалацию дозы в индивидуальном порядке Reducing the starting dose by 1 level (for example, in the FOLFIRI or FOLFRIRINOX mode, reducing the dose of irinotecan to 150 mg/m ² ; in the FOLFOXIRI mode, up to 125 mg/m ²). If tolerability is satisfactory, dose escalation may be considered on an individual basis
*6/*6			
*6/*28			

- У пациентов с мутацией в генах *RAS* пембролизумаб в монорежиме в рамках рандомизированного исследования показал меньшую эффективность в 1-й линии в сравнении с пациентами без мутаций; при применении схемы ипилимумаба с ниволумабом данных тенденций не отмечено.
- Учитывая возможный риск раннего прогрессирования при применении монотерапии анти-PD-1-анти-телами при раке толстой кишки, у пациентов с большим объемом опухолевого поражения возможно рассмотреть назначение комбинации режима FOLFOX/XELOX с пембролизумабом или ниволумабом.
- При сочетании мутации в гене *BRAF* 1-го и 2-го класса и MSI предпочтение отдается иммунотерапии: комбинации ипилимумаба с ниволумабом или пембролизумабу, или ниволумабу в монорежиме.

Развитие генетики и фармакологии позволило создать ингибиторы, которые блокируют белок, образующийся при мутации в гене *KRAS* p.G12C. Данная альтерация при метастатическом раке толстой кишки встречается приблизительно у 3 % пациентов, хотя при немелкоклеточном раке легкого — у 15 %. Тем не менее уже на этапе предклинических экспериментов стало понятно, что к таким ингибиторам при КРР имеется первичная резистентность, обусловленная гиперэкспрессией рецептора к эпидермальному фактору роста. В связи с этим в клинических исследованиях стали применять комбинацию данных молекул (соторасиба или адаграсиба) с антителами к EGFR (панитумумабом и цетуксимабом). Данные режимы в рамках II фазы демонстрировали частоту объективных ответов на

уровне 30 % при невысоких значениях медианы ВБП. И все же, учитывая ограниченное количество терапевтических опций за пределами 2 линий, были запущены исследования III фазы. Первый сигнал того, что данный класс препаратов не является революционным решением проблемы лечения пациентов с мутацией в гене *KRAS*, был получен на ASCO 2023 г. и связан с провальным, хотя и статистически значимым улучшением ВБП в сравнении с доцетакселом в лечении больных немелкоклеточным раком легкого [17]. На ESMO-2023 были представлены результаты III фазы по сравнению эффективности комбинации соторасиба и панитумумаба с терапией на выбор исследователя (регорафениб или трифлуридина типирацил) в 3-й линии лечения пациентов с метастатическим КРР и m*KRAS* p.G12C. Применение комбинации позволило значимо улучшить частоту объективных ответов с 0 до 6 и 26 % при применении дозы соторасиба 240 или 960 мг/сут, а также медиану ВБП с 2,2 до 3,9 и 5,6 мес соответственно [18]. К сожалению, в стремлении провести исследование на меньшем числе пациентов и к получению более ранних результатов исследователи в качестве основного критерия эффективности взяли ВБП. Это привело к тому, что на небольшом числе пациентов не удалось показать выигрыш в ОВ. Кроме того, оптимальным лечением в контрольной группе все же являлась бы комбинация трифлуридина типирацила с бевацизумабом, которая демонстрирует медиану ОВ 10,8 мес. Таким образом, возможно, комбинацию соторасиба с панитумумабом и регистрируют, но, скорее всего, она останется для терапии в рамках

4-й и последующих линий, когда пациент уже успел получить все зарегистрированные опции лечения. А лучше всего дождаться результатов исследования по комбинации соторасиба, панитумумаба и режима FOLFIRI, которая в рамках I фазы продемонстрировала частоту объективных ответов 58,1 % [19]. Перспективы комбинации конкурента — адаграсиба и цетуксимаба, возможно, видятся несколько позитивнее, так как в рамках II фазы показывают медиану ВБП при *mKRAS* G12C 6,9 мес [20]. Тем не менее в рекомендациях RUSSCO появился тезис: **во 2-й и последующих линиях терапии при мутации в гене *KRAS* G12C возможно рассмотреть назначение комбинации соторасиба с анти-EGFR-антителами.**

Еще одна опция, которая появилась в рекомендациях RUSSCO, но исключена из рекомендаций AOP в связи с необходимостью дополнительного анализа экономической эффективности и отсутствием данных по выживаемости, — возможность назначения при *Her-2* положительном КРР препарата трастузумаб дерукстекан. Напомним, что во 2-й и последующих линиях терапии при гиперэкспрессии или амплификации гена *Her-2/neu* при отсутствии мутаций в генах *RAS* возможно назначение комбинаций трастузумаба и лапатиниба или трастузумаба и пертузумаба. Конъюгат трастузумаба с химиопрепаратом дерукстеканом в рамках исследования DESTINY-CRC02 в дозе 5,4 мг/кг 1 раз в 3 нед позволяет достичь объективных эффектов у 46,9 % пациентов с иммуногистохимической экспрессией 3+ и всего 5,6 % при экспрессии 2+, подтвержденной ISH-реакцией. При этом препарат был активен независимо от предшествующего прогрессирования на других анти-*Her-2*-ингибиторах и независимо от сопутствующей мутации генов *RAS* [21]. Таким образом, и в клинические рекомендации RUSSCO данный препарат вошел в тезисе: **во 2-й и последующих линиях терапии при гиперэкспрессии *Her-2/neu* 3+ и при наличии мутации в генах *RAS* или при отсутствии мутации в генах *RAS*, но при прогрессировании на комбинациях трастузумаба и лапатиниба или трастузумаба и пертузумаба может быть назначен трастузумаб дерукстекан.**

Также в рекомендациях RUSSCO и, как мы надемся, и в рекомендациях AOP для пациентов с *BRAF*-мутацией 1-го и 2-го класса появится опция назначения энкорафениба с анти-EGFR-антителами как в виде дуплета во 2-й и последующих линиях, так и в сочетании с ХТ. Это положение поддерживается результатами пока единственного рандомизированного исследования III фазы при метастатическом КРР с *mBRAF*. В исследовании BEACON сравнивались 3 рукава: комбинация энкорафениба, биниметиниба и цетуксимаба, комбинация энкорафениба и цетуксимаба и комбинация иринотекана или режима FOLFIRI с цетуксимабом в качестве контрольной группы. Тройная и двойная таргетные комбинации превосходили контрольную группу как по частоте объективных эффектов (26,8

и 19,5 % соответственно против 1,8 % соответственно), так и по медиане ОБ (9,3 мес против 5,9 мес в контрольной группе). Двойная таргетная блокада снизила ОР смерти на 39 % в сравнении с контрольной группой (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,48–0,77). При этом ВБП и ОБ не различались между двойным и тройным таргетным воздействием (ОР 0,95; 95 % ДИ 0,74–1,21) [22]. Предварительная эффективность комбинации энкорафениба с цетуксимабом в 1-й линии оценена в первой части исследования BREAKWATER и продемонстрировала достижение контроля болезни практически у 100 % пациентов [23].

Еще одним нововведением в клинические рекомендации Минздрава и RUSSCO явилось указание количества баллов в соответствии со шкалой клинической пользы ESMO-MCBS при рассмотрении назначения дорогостоящей терапии. Так, в соответствии с данным подходом препараты делятся на высокого уровня эффективности (4–5 баллов), умеренного уровня (2–3 балла) и низкого уровня (0–1 балл) [24]. Это помогает клиницистам и администрации правильно расходовать ограниченные средства бюджета, которые выделены на лечение онкологических пациентов. Более того, в 2024 г. RUSSCO разработало собственную шкалу по оценке клинической пользы, которая, по мнению разработчиков, является наиболее объективной и независимой от точки зрения фармацевтических компаний-производителей при проведении оценки вклада современных режимов противоопухолевой терапии в улучшение результатов лечения пациентов. Следует отметить, что шкала, предлагаемая RUSSCO, обладает рядом практически значимых преимуществ перед шкалой ESMO и имеет более строгие критерии оценки клинической значимости терапии. В соответствии с ней все подходы противоопухолевой терапии условно разделены на 4 категории (https://rosoncweb.ru/standards/criteria_evaluating_clinical_significance_therapy/).

Также экспертная группа рассматривает необходимость расширения разделов по профилактике и реабилитации после лечения рака ободочной и прямой кишки по аналогии с группами NCCN и ESMO [25, 26]. Это обусловлено тем, что влияние изменения образа жизни после завершения лечения на отдаленные результаты имеет существенную доказательную базу, а кумулятивный эффект ряда факторов может иметь не меньшее значение, чем адъювантная лекарственная терапия в ряде клинических ситуаций. Мы рассмотрим ключевые параметры образа жизни — курение, снижение индекса массы тела, регулярные физические упражнения и диета.

Регулярные физические упражнения являются важным компонентом профилактики и реабилитации при целом ряде заболеваний, в том числе онкологических. В метаанализе 13 проспективных наблюдательных исследований было показано достоверное влияние

умеренной физической активности («активность, в процессе которой можно разговаривать, но не петь» — от 150 до 300 мин в неделю или «активность, в процессе которой я могу сказать только несколько слов без необходимости перевести дыхание» — от 75 до 150 мин в неделю (отношение шансов (ОШ) 0,82; 95 % ДИ 0,74–0,90, $p < 0,001$) и высокой физической активности (любые более продолжительные упражнения (ОШ 0,64; 95 % ДИ 0,56–0,72, $p < 0,001$) на ОВ. Что интересно, в этом же метаанализе было показано и влияние упражнений на опухолевоспецифичную выживаемость — ОШ 0,88 (0,77; 1,01), $p = 0,078$ и 0,69 (0,57; 0,84), $p < 0,001$ соответственно. Таким образом, можно утверждать, что влияние занятий спортом строится не только на снижении риска сопутствующих заболеваний [27]. Столь значимый эффект послужил поводом организации целого ряда исследований по изучению эффективности поведенческой терапии в повышении приверженности пациентов занятиям спортом после завершения лечения КРР. Эффективность данного подхода также была подтверждена результатами метаанализа [28]. Накопленные данные говорят об обоснованности рутинных рекомендаций по выполнению не менее 150 мин умеренных физических нагрузок в неделю всем пациентам после завершения радикального лечения КРР.

Наиболее изученным вопросом является курение. Риск смерти после лечения, по данным метаанализа 16 исследований, повышен на 26 % у курильщиков (ОШ 1,26; 95 % ДИ 1,15–1,37) и только на 11 % (ОШ 1,11; 95 % ДИ 0,93–1,33) у бывших курильщиков [29]. Это подчеркивает актуальность работы кабинетов по отказу от курения, даже когда пациент продолжает курить на момент постановки диагноза. Объединенный анализ данных 11 исследований показывает, что пациенты, которые продолжают курить, имеют более низкие показатели не только ОВ (ОШ 1,94; 95 % ДИ 1,68–2,25), но и опухолевоспецифичной выживаемости (ОШ 1,41; 95 % ДИ 1,12–1,78) [30]. В крупном исследовании с псевдорандомизацией было продемонстрировано достоверное влияние курения на риск развития несостоятельности анастомоза после выполнения правосторонних гемиколэктомий [31]. Рекомендации по отказу от курения имеют различную эффективность. Так, в рандомизированном исследовании E. Park и соавт. 6-месячный курс телефонных консультаций в сочетании с обеспечением никотинзамещающей терапии в течение 4 нед позволил бросить курить только 34,5 % пациентов, 4-недельный курс телефонного консультирования — только 21,5 % пациентов [32]. Подобные подходы в России пока мало распространены, в лучшем случае проводятся разовые консультации или документируются рекомендации лечащего врача. По данным метаанализа 21 исследования, разовые консультации помогают бросить курить только 11 % пациентов [33]. Для пациентов, не мотивированных в настоящее время на отказ от курения, может быть ис-

пользована концепция снижения вреда за счет перехода на использование альтернативных источников доставки никотина, однако ключевой целью остается полный отказ от курения. В систематическом обзоре группы Cochrane 2024 г. было показано, что использование содержащих никотин электронных сигарет позволяет повысить шансы отказа от курения по сравнению с другими видами никотинзаместительной терапии (ОР 1,59; 95 % ДИ 1,29–1,93; $I^2 = 0$ %; 7 исследований, 2544 пациентов) и данные умеренной доказательности и большей эффективности по сравнению с поведенческой терапией (ОР 1,88; 95 % ДИ 1,56–2,25; $I^2 = 0$ %; 9 исследований, 5024 пациентов). Обоснованием такого подхода служит то, что, в отличие от других компонентов табачного дыма, существенных доказательств канцерогенной роли никотина пока не получено [34], а отсутствие горения снижает выброс вредных и потенциально вредных веществ [35]. В представленном систематическом обзоре клинически значимые побочные эффекты данного метода отказа от курения были редки, однако экспертная группа с осторожностью интерпретирует эти результаты, учитывая отсутствие долгосрочного наблюдения и неопределенность дополнительных рисков [36].

В рандомизированном исследовании переход пациентов на использование альтернативных источников доставки никотина уже через 3 мес позволял снизить содержание в моче 4-(метилнитрозамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанола (NNAL) более чем на 40 % [35, 37]. Данное соединение имеет известный канцерогенный эффект в отношении рака легкого и ряда других злокачественных новообразований [38–40]. Приведенные данные рандомизированного исследования позволяют предположить, что у немотивированных на отказ пациентов данный подход может привести к снижению концентрации ряда канцерогенных веществ, что подтверждается снижением биомаркеров воздействия [35, 37]. Однако необходимо получить данные о влиянии на онкологическую заболеваемость и другие риски для здоровья, чтобы более точно ответить на этот вопрос.

Можно заключить, что полный отказ от курения является наилучшим вариантом у больных КРР, а использование различных подходов, направленных на отказ от курения и модификацию вреда, должно становиться частью послеоперационного лечения.

Диета является наиболее обсуждаемым в среде пациентов потенциально модифицируемым фактором риска прогрессирования КРР. Тем не менее именно этот аспект имеет наиболее слабую доказательную базу. Проблема всех подобных исследований состоит в отсутствии возможности объективной проверки данных анкетирования. По данным систематического обзора, «западная диета», употребление сладких напитков и мясных полуфабрикатов снижает ОВ (ОШ 1,47; 95 % ДИ 1,05–2,05) и опухолевоспецифичную выживаемость (1,52; 95 % ДИ 1,13–2,06) [41]. Доказательства слабой

степени были получены о положительном влиянии растительной пищи, цельных злаков и кофе [42]. Рекомендации о здоровом питании могут быть внесены, учитывая высокий интерес со стороны пациентов и во избежание популяризации ложной информации об эффективности различных пищевых добавок на фоне дефицита информации со стороны профессионального сообщества.

Заключение

Увеличение выживаемости, а точнее уменьшение смертности среди пациентов с КРР, в первую очередь достигается правильной имплементацией всех опций лечения. При этом онколог может от чего-то отказаться с целью уменьшения токсичности и улучшения качества жизни, а где-то на консилиумах настоять на проведении специфического молекулярно-обоснованного лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Osterlund P., Salminen T., Soveri L.-M. et al. Repeated centralized multidisciplinary team assessment of resectability, clinical behavior, and outcomes in 1086 Finnish metastatic colorectal cancer patients (RAXO): A nationwide prospective intervention study. *Lancet Reg Health Eur* 2021;3:100049. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100049
2. Chow F.C., Chok K.S. Colorectal liver metastases: an update on multidisciplinary approach. *World J Hepatol* 2019;11(2):150–72. DOI: 10.4254/wjh.v11.i2.150
3. Bregni G., Giasafaki P., Leurquin B. et al. SMO – Individual patient data (IPD) meta-analysis of randomized phase III trials (RP3) of chemotherapy for resectable colorectal cancer liver metastases (CRCLM): EORTC RP-2145. *Ann of Oncol* 2024;35(Suppl_1):S1–74. DOI: 10.1016/annonc/annonc1477
4. Rahbari N.N., Reissfelder C., Schulze-Bergkamen H. et al. Adjuvant therapy after resection of colorectal liver metastases: the predictive value of the MSKCC clinical risk score in the era of modern chemotherapy. *BMC Cancer* 2014;14:174. DOI: 10.1186/1471-2407-14-174
5. Ros J., Salva F., Dopazo C. et al. Liver transplantation in metastatic colorectal cancer: are we ready for it? *Br J Cancer* 2023;128(10):1797–806. DOI: 10.1038/s41416-023-02213-1
6. Sasaki K., Ruffolo L.I., Kim M.H. et al. The current state of liver transplantation for colorectal liver metastases in the United States: A call for standardized reporting. *Ann Surg Oncol* 2023;30(5):2769–77. DOI: 10.1245/s10434-023-13147-6
7. Adam R., Piedvache C., Chiche L. et al. Liver transplantation plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with permanently unresectable colorectal liver metastases (TransMet): results from a multicentre, open-label, prospective, randomised controlled trial. *Lancet* 2024;404(10458):1107–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01595-2
8. Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Семенов Д.А. и др. Синдром Линча. Современное состояние проблемы. *Медицинская генетика* 2017;16(2):11–8. Tsukanov A.S., Shelygin Y.A., Semenov D.A. et al. Lynch syndrome: current status. *Medicinskaya genetika = Medical Genetics* 2017;16(2):11–8. (In Russ.).
9. Ciardiello D., Bielo L.B., Napolitano S. et al. Comprehensive genomic profiling by liquid biopsy captures tumor heterogeneity and identifies cancer vulnerabilities in patients with *RAS/BRAF*^{V600E} wild-type metastatic colorectal cancer in the CAPRI 2-GOIM trial. *Ann Oncol* 2024;S0923-7534(24)03914-0. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.2334
10. Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.Х.-М., Демидова И.А. и др. Колоректальный рак с мутацией в гене *BRAF* в Российской Федерации: эпидемиология и клинические особенности. Результаты многоцентрового исследования. *Медицинский совет* 2021;(S4):52–63. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63 Fedyanin M.Yu., Elsnukaeva Kh.Kh.-M., Demidova I.A. et al. Incidence and prognostic factors in patients (PTS) with mutant *brf* (MBRAF) metastatic colorectal cancer (mCRC) in Russia. *Medicinskij sovet = Medical Council* 2021;(S4):52–63. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63
11. Kotani D., Bando H., Taniguchi H. et al. Efficacy and safety of combination therapy with binimetinib, encorafenib, and cetuximab for BRAF non-V600E mutated metastatic colorectal cancer: Results from a phase 2 BIG BANG trial (EPOC1703). *J Clin Oncol* 2024;42(16_suppl):3585. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.3585
12. Mulikidjan R.S., Saitova E.S., Preobrazhenskaya E.V. et al. ALK, ROS1, RET and NTRK1-3 gene fusions in colorectal and non-colorectal microsatellite-unstable cancers. *Int J Mol Sci* 2023;24(17):13610. DOI: 10.3390/ijms241713610
13. Wang F., Zhao Q., Wang Y.-N. et al. Evaluation of POLE and POLD1 mutations as biomarkers for immunotherapy outcomes across multiple cancer types. *JAMA Oncol* 2019;5(10):1504–6. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.2963
14. Shi K., André T., Kim T.W. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair-deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): 5-year follow-up of the randomized phase III KEYNOTE-177 study. *Annals of Oncology* 2023;34(suppl_2):S1254–335. DOI: 10.1016/S0923-7534(23)04149-2
15. Lenz H.-J., Lonardi S., Elez E. et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Expanded efficacy analysis from CheckMate 8HW. *J Clin Oncol* 2024;42(16_suppl). DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.3503
16. Chen M., Wang Z., Liu Z. et al. PD-1/PD-L1 Inhibitor plus chemotherapy versus PD-1/PD-L1 inhibitor in microsatellite instability gastrointestinal cancers: A multicenter retrospective study. *JCO Precis Oncol* 2023;7:e2200463. DOI: 10.1200/PO.22.00463
17. de Langen A.J., Johnson M.L., Mazieres J. et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with *KRAS*^{G12C} mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401(10378):733–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00221-0
18. Fakih M.G., Salvatore L., Esaki T. et al. Sotorasib plus panitumumab in refractory colorectal cancer with mutated *KRAS*^{G12C}. *N Engl J Med* 2023;389(23):2125–39. DOI: 10.1056/NEJMoa2308795
19. Siena S., Yamaguchi K., Rodriguez J.C.R. et al. Sotorasib (soto), panitumumab (pani) and FOLFIRI in the first-line (1L) setting for *KRAS*^{G12C}-mutated metastatic colorectal cancer (mCRC): Safety and efficacy analysis from the phase Ib CodeBreaK 101 study. *Annals of Oncol* 2024;35(suppl_2):S428–81. DOI: 10.1016/annonc/annonc1588
20. Yaeger R., Weiss J., Pelster M.S. et al. Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated *KRAS*^{G12C}. *N Engl J Med* 2023;388(1):44–54. DOI: 10.1056/NEJMoa2212419
21. Raghav K., Siena S., Takashima A. et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive advanced colorectal cancer (DESTINY-CRC02): primary results from a multicentre,

- randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2024;25(9):1147–62. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00380-2
22. Tabernero J., Grothey A., Van Cutsem E. et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. *J Clin Oncol* 2021;39(4):273–84. DOI: 10.1200/JCO.20.02088
23. Kopetz S., Yoshino T., Kim T.W. et al. BREAKWATER safety lead-in (SLI): Encorafenib + cetuximab (EC) ± chemotherapy for first-line (1L) treatment (tx) of BRAF V600E-mutant (BRAF V600E) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2022; 40(4_suppl):134. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.134
24. Cherny N.I., Dafni U., Bogaerts J. et al. ESMO-magnitude of clinical benefit scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017;28(10):2340–66. DOI: 10.1093/annonc/mdx310.
25. Krech R., Peters S., Kroemer H. et al. Tobacco cessation and the role of ESMO and medical oncologists: addressing the specific needs of cancer patients in times of the COVID-19 pandemic. *ESMO Open* 2023;8(3):101579. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101579
26. Shields P.G., Bierut L., Arenberg D. et al. Smoking cessation, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21(3):297–322. DOI: 10.6004/jccn.2023.0013
27. Choy K.T., Lam K., Kong J.C. Exercise and colorectal cancer survival: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2022;37(8):1751–8. DOI: 10.1007/s00384-022-04224-5
28. Agirre-Elordui S., Fernández-Landa J., Olasagasti-Ibargoiien J. et al. Physical activity maintenance in colorectal cancer survivors after an exercise intervention applying behaviour change techniques: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2024. DOI: 10.1007/s11764-024-01654-8
29. Walter V., Jansen L., Hoffmeister M., Brenner H. Smoking and survival of colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014;25(8):1517–25. DOI: 10.1093/annonc/mdu040
30. Alwers E., Carr P.R., Banbury B. Smoking behavior and prognosis after colorectal cancer diagnosis: a pooled analysis of 11 studies. *JNCI Cancer Spectr* 2021;5(5):p.pkab077. DOI: 10.1093/jncics/pkab077
31. Badiani S., Diab J., Woodford E.R. Impact of preoperative smoking on patients undergoing right hemicolectomies for colon cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2022;407(5):2001–9. DOI: 10.1007/s00423-022-02486-9. Erratum in: *Langenbecks Arch Surg* 2022;407(8):3889. DOI: 10.1007/s00423-022-02528-2
32. Park E.R., Perez G.K., Regan S. et al. Effect of sustained smoking cessation counseling and provision of medication vs shorter-term counseling and medication advice on smoking abstinence in patients recently diagnosed with cancer: A randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(14):1406–18. DOI: 10.1001/jama.2020.14581
33. Scholten P.R., Stalpers L.J., Bronsema I. et al. The effectiveness of smoking cessation interventions after cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Policy* 2024;39:100463. DOI: 10.1016/j.jcpo.2023.100463
34. Haussmann H.J., Fariss M.W. Comprehensive review of epidemiological and animal studies on the potential carcinogenic effects of nicotine per se. *Critical reviews in toxicology* 2016;46(8):701–34. DOI: 10.1080/10408444.2016.1182116
35. Hartmann-Boyce J., McRobbie H., Butler A.R. et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;9:CD010216. DOI: 10.1002/14651858.CD010216.pub5
36. Lindson N., Butler A.R., McRobbie H. et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database of Syst Rev* 2024;1(1):CD010216. DOI: 10.1002/14651858.CD010216.pub8
37. Ansari S.M., Hession P.S., David M. et al. Impact of switching from cigarette smoking to tobacco heating system use on biomarkers of potential harm in a randomized trial. *Biomarkers* 2024;29(5):298–314. DOI: 10.1080/1354750X.2024.2358318
38. Hatsukami D.K., Benowitz N.L., Rennard S.I. et al. Biomarkers to assess the utility of potential reduced exposure tobacco products. *Nicotine Tob Res* 2006;8(4):600–22. DOI: 10.1080/14622200600858166
39. Xue J., Yang S., Seng S. Mechanisms of cancer induction by tobacco-specific NNK and NNN. *Cancers (Basel)* 2014;6(2):1138–56. DOI: 10.3390/cancers6021138
40. Yuan J.M., Butler L.M., Stepanov I., Hecht S.S. Urinary tobacco smoke-constituent biomarkers for assessing risk of lung cancer. *Cancer Res* 2014;74(2):401–11. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3178
41. Hoang T., Kim H., Kim J. Dietary intake in association with all-cause mortality and colorectal cancer mortality among colorectal cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Cancers (Basel)* 2020;12(11):3391. DOI: 10.3390/cancers12113391
42. Chan D.S.M., Cariolou M., Markozannes G. et al. Post-diagnosis dietary factors, supplement use and colorectal cancer prognosis: A Global Cancer Update Programme (CUP Global) systematic literature review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2024;155(3):445–70. DOI: 10.1002/ijc.34906

Вклад авторов

Все авторы в равной степени участвовали в написании клинических рекомендаций и статьи.

Author's contributions

All authors contributed equally to the writing of the clinical guidelines and the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

О.А. Гладков / O.A. Gladkov: <https://orcid.org/0000-0003-1367-2079>

С.С. Гордеев / S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0002-9303-8379>

А.М. Карачун / A.M. Karachun: <https://orcid.org/0000-0001-6641-7229>

Н.А. Козлов / N.A. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

А.С. Цуканов / A.S. Tsukanov: <https://orcid.org/0000-0001-8571-7462>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья написана без спонсорской поддержки.

Funding. The article was written without external funding.

Статья поступила: 02.10.2024. Принята к публикации: 31.10.2024. Опубликовано онлайн: 28.11.2024.

Article submitted: 02.10.2024. Accepted for publication: 31.10.2024. Published online: 28.11.2024.